Aus der Inneren Abteilung des St. Georg-Krankenhauses zu Breslau.
(Primärarzt: Privatdozent Dr. Severin.)

Die Agranulocytose in ihrer Bedeutung für den Zahnarzt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Friedrich Anders,
approbierter Zahnarzt aus Waldenburg in Schlesien

Breslau 1931

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Ursulinerstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

I. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Severin.
II. Berichterstatter: Professor Dr. Euler.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548224_0066

Über das Krankheitsbild der Agranulocytose ist zuerst im Jahre 1922 von Werner Schultz (1, 2) im Berliner Verein für Innere Medizin berichtet worden.

Der Name kennzeichnet das Charakteristische des Blutbefundes und des Knochenmarks. Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, häufig bis auf einige hundert Leukocyten, wobei vor allem die polynucleären Neutrophilen und Eosinophilen bis auf 0 herabgesetzt sein können, während die ebenfalls verminderten lymphoiden Elemente, in erster Linie Lymphocyten und Monocyten, das spärlich mit weißen Elementen ausgestattete Blutbild beherrschen. Das rote Blutbild ist kaum verändert. Blutplättchen sind reichlich vorhanden.

Die Krankheit befällt Individuen beiderlei Geschlechts, vorwiegend jedoch Frauen im mittleren Lebensalter, deren Ernährungszustand nicht herabgesetzt ist, und die keinerlei Zeichen einer besonderen Konstitutionsanomalie zeigen. Sie beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl und heftigsten Halsschmerzen. Immer sind tiefgreifende nekrotisierende Prozesse an einer oder beiden Tonsillen vorhanden oder Hauptprozesse im Bereich des Zungengrundes, des Pharynx oder Larynx unter Beteiligung nur einer Tonsille. Bemerkenswert ist dazu das Auftreten von ulcerösen Gingivitiden und Stomatitiden, die häufig in Gangrän der Schleimhaut übergehen und den Patienten große Beschwerden bereiten. Auch an den Tonsillen sind gangränöse Prozesse beobachtet worden, ebenso an den benachbarten Teilen des weichen Gaumens, der Uvula, der Zunge, des Pharynx und Larynx, je nach Ausdehnung der Erscheinungen. Damit geht meist eine Schwellung der Kieferwinkeldrüsen einher, die aber die einzigen Drüsen sind, die beteiligt sein können. Zuerst wird das Krankheitsbild für eine Diphtheria fulminans ge-

halten; der Kranke erhält wegen der Schwere seines Zustandes hohe Diphtherieantitoxindosen, jedoch bleibt der therapeutische Erfolg aus. Neben diesen sichtbaren Veränderungen in der Mundhöhle kommen schwerste Prozesse ulceröser und nekrotisierender Art auch im ganzen Magen-Darmkanal vom Ösophagus bis zum Anus vor. Bei manchen Fällen sind klinisch Leber- und Milzvergrößerungen nachweisbar, sehr häufig Ikterus. Es besteht keine allgemeine hämorrhagische Diathese. Die Dauer der Erkrankung erstreckt sich auf eine Zeit von 3 Tagen bis zu 2 Wochen; ihr Ausgang ist meist tödlich. Die Ursache der Krankheit ist unbekannt. Bakteriologische Untersuchungen des Blutes geben keinen einheitlichen Befund. Bei der histologischen Untersuchung des Knochenmarks ist der gänzliche oder fast vollständige Schwund der granulierten Zellen, der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten und Myelocyten, das Bemerkenswerteste.

Nach Schilderung obiger Hauptkrankheitserscheinungen möchte ich, ehe ich auf die Symptomatologie im einzelnen eingehe, einen Fall bringen, der von A. Leon (3) beschrieben worden ist und wohl den typischsten aller bisher beobachteten Fälle darstellt:

Die 38 jährige Ehefrau Anna B. wurde am 30. 1. 1922 wegen Grippe und Blasenkatarrh bei mangelnder häuslicher Pflege aufgenommen. Die Patientin stammte aus gesunder Familie; sie selbst war früher nie ernstlich krank. Menses regelmäßig, ohne Beschwerden, Dauer drei Tage, alle drei Wochen, in letzter Zeit alle vierzehn Tage. Kein Partus, ein Abortus vor neun Jahren. Syphilitische Infektion negiert. Keine Neigung zu Blutungen. Die jetzige Erkrankung begann vor acht Tagen am 23. 1. 1922 plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber, Abgeschlagenheit, Rücken- und Kreuzschmerzen. Der Urin war auffallend trübe. An den folgenden Tagen die gleichen Beschwerden. Der am 26. 1. zugezogene Arzt stellte die oben erwähnte Diagnose. Am 27. 1. traten nach Angaben der Patientin Schmerzen an beiden Rachenmandeln auf. Am 29. 1. bekam sie heftige Schmerzen in den Zähnen. Es wurde ein Zahnarzt geholt, der wegen der Schmerzen beide Kiefer mit Jod pinselte, aber keine Zahnerkrankung feststellen konnte. Am 30. 1. verspürte die Patientin Schmerzen in der Zunge. Die Zahnschmerzen hatten nachgelassen. Am Nachmittag erfolgte Krankenhausaufnahme. Patientin gibt noch an, daß sie seit einem halben Jahr starken Juckreiz an den Genitalien, seit etwa drei Wochen an Ausfluß leide. Sie ließ sich deshalb vor etwa drei Wochen in der gynäkologischen Poliklinik der Charité untersuchen, wo eine Scheidenentzündung festgestellt wurde. Nachträgliche Angabe auf Befragen: Im Mai 1921 will die Patientin sechs Wochen lang wegen einer starken Zahnfleischentzündung in zahnärztlicher Behandlung gewesen sein. Die Zunge war damals nicht erkrankt.

Die Untersuchung ergibt am Tage der Aufnahme (8. Krankheitstag): Mittelkräftig gebaute Patientin in genügendem Ernährungszustand. Gesichtsfarbe etwas blaß; Schleimhäute genügend durchblutet. Körperwärme 38,4 Grad. Kein Exanthem, kein Ikterus, keine Hautblutungen, keine Drüsenschwellungen. Rachen: hintere Rachenwand gerötet. Geringe Schwellung und Rötung der Tonsillen. In den Krypten der linken Tonsille wenig gelbweißer Belag. Zahnfleisch, Mundschleimhaut, Zunge ohne Veränderungen. Bakteriologische Untersuchung von Nasen- und Tonsillenabstrich: keine Diphtheriebazillen.

Am nächsten Tage sind folgende wesentlichen Veränderungen vorhanden (31. 1. morgens, 9. Krankheitstag): Die Sprache ist heute anginös. Starker Foetor ex ore. Die Untersuchung der Rachenteile ergibt: Die Zungenspitze ist verdickt; entsprechend dem vordersten Drittel ist die Zungenoberfläche blaurot verfärbt, unterbrochen von unregelmäßigen, helleren Partien von blasser, gelblichweißer Farbe. An der Unterseite der Zungenspitze rechts größerer, geschwollener, augenscheinlich in Nekrose befindlicher Bezirk von blasser, gelblichweißer Farbe. Das Zahnfleisch beider Kiefer ist aufgelockert, stellenweise mit weißlichen, schmierigen Massen bedeckt. Diese auffallenden und schnell eingetretenen Veränderungen geben Veranlassung zur Untersuchung des Blutes. Der folgende Befund liefert eine Erklärung für das eigenartige Krankheitsbild: Gesamtzahl der Leukocyten: 700 in 1 cmm! Die Differentialzählung ergibt: Polynucleäre Leukocyten 12%, eosinophile Leukocyten 0%, Lymphocyten 64%, Monocyten 24%. Die Zahl und das Aussehen der Erythrocyten, sowie der Hämoglobingehalt sind völlig normal. (Die an den nächsten Tagen erhobenen Blutbefunde sind tabellarisch weiter unten zusammengestellt.) Zeichen von hämorrhagischer Diathese fehlen. Die Ohrblutungszeit nach Duke und die Blutgerinnungszeit (Methode nach W. Schultz) sind normal. Die Zahl der Blutplättchen ist normal. Hautblutungen fehlen. Stauungsversuch, Perkussionshammerschlag ergeben keine Hautblutungen. Das Blut ist bakteriologisch steril (Charlottenburger Untersuchungsamt, Oberarzt Dr. Elkeles). Die Wassermannsche Reaktion und Sachs-Georgi negativ.

1. 2. 22 (10. Krankheitstag): Schmerzen am Mundboden. Es ist eine ziemlich derbe, stark druckempfindliche Schwellung des Mundbodens entstanden, die darüber befindliche Haut ist ohne Veränderungen. Geringe regionäre Drüsenschwellungen. Der Befund der Zunge ist sichtlich im Fortschreiten. Übriger Organbefund unverändert. Augenhintergrund ohne Befund. Die gynäkologische Untersuchung zeigt überraschenderweise einen Befund, der den destruierenden Prozessen an den Rachenteilen entspricht. Der Introitus vaginae ist ringsum von einer ½ cm breiten, oberflächlichen Ulceration umgeben, die von schmierigen, mißfarbenen, gelbgrünlichen Massen bedeckt ist. Ein ebensolcher schmaler Nekrosering ist rings um das Orificium externum urethrae vorhanden. Die Vaginalschleimhaut, welche bei Einführung des Speculums ungemein empfindlich ist, zeigt oberflächliche Ulcerationen. Beim Einstellen der Portio uteri sieht man an der vorderen Lippe drei etwa linsengroße Schleimhautdefekte von weißgelblicher Farbe. Die Abstriche von den beschriebenen Nekrosestellen enthalten massenhaft Kokken und Bakterien, keine Leukocyten. Gonokokken negativ.

Am 2. 2. 22 (11. Krankheitstag): Das vordere Drittel der Zunge ist heute schwarz verfärbt und gegen die dahinterliegenden geröteten und schmierig belegten Partien durch eine schmale weiße Zone abgesetzt. Der Foetor ex ore ist kaum erträglich. Dabei besteht ausgesprochene Euphorie. Skleren deutlich ikterisch. Auch die Haut erscheint ganz wenig gelblich. Bilirubin im Serum (nach H. v. d. Bergh) 3/200 000 dir. und indir. Reaktion ++. —.

5. 2. 22 (14. Krankheitstag): Seit vorgestern abend ist die Patientin hochfieberhaft: bronchopneumonische Herde der Unterlappen. Fast totale Schwarzfärbung der demarkierten Zungenpartie, die im Begriffe steht, sich abzulösen.

In der Nacht zum 6. 2. 1½ Uhr Exitus letalis an Schluckpneumonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Blutbefunde:

	Leukoc.	Polynucl.	Eos.	Lympho.	Mono.	Fr. Kerne	Reiz. F.
31. 1. 22.	700	12%	0%	64%	24%	—	—
1. 2 22.	600	—	—	—	—	—	—
2. 2 22.	800	10%	0%	51%	26%	7%	6%
3. 2. 22.	800	34%	0%	40%	13%	8%	5%
4 2. 22.	900	—	—	—	—	—	—
5. 2. 22.	700	18%	0%	40%	38%	—	4%

Die Zahl der Erythrocyten betrug am 1. 2. 22: 5 348 000; am am 5. 2. 22: 5 048 000; der Hämoglobingehalt unkorrigiert nach Sahli: 74/77. Die Zahl der Blutplättchen 204 300.

Die 12 Stunden nach dem Tode von Prof. Versé vorgenommene Obduktion ergab nachstehende anatomische Diagnose: „Agranulocytosis". Necrosis apicis linguae. Amygdalitis necrotisans sin. Colpitis gangraenosa ulcerosa. Pneumonia lobul. et Pleuritis fibr. praecipue lat. sin. Cholelithiasis. Intumescentia hepatis. Icterus levis universalis. Lien lobatus. Medulla femoris partim rubra. Aus dem Sektionsprotokoll erwähne ich noch folgende Einzelheiten: Lymphdrüsen am Hals und auch sonst nicht vergrößert. Milz: 230 g. Sie besteht aus sieben größeren und einigen kleineren Einzelmilzen. Die zwei größten sind etwa hühnereigroß. Auf dem Durchschnitt ist die Pulpa graurot, ziemlich zäh und dicht. Leber: mäßig vergrößert. Auf dem Durchschnitt bräunlich, leicht zerreißbar. In der Gallenblase findet man einen etwa haselnußgroßen Cholesterinstein. Knochenmark: Das Femur ziemlich rötlich verfärbt, doch ist in der Diaphyse viel Fettmark vorhanden. Mikroskopische Untersuchung: Milz: Follikel mäßig groß. In der Pulpa gequollene Endothelzellen, vereinzelte große Riesenzellen mit riesigen Kernen vom Typus der Knochenmarkriesenzellen. Im periportalen Gewebe der Leber kleine Rundzellenanhäufungen, ebenso stellenweise um die etwas größeren Gefäße der Niere. Schlingen der Glomeruli meist gut blutgefüllt.

Die Infiltrate an den Geschwüren der Vagina finden sich vorwiegend perivasculär um die sehr stark gefüllten Venen herum. Meist sind es Rundzellenformen, sehr wenig gelapptkernige.

Eine eingehende Untersuchung der Knochenmarkabstriche (W. Schultz) ergab folgendes: In den mit Methylalkohol fixierten Ausstrichen sieht man zahlreiche große Fettlücken. Die vorhandenen

Zellen sind lymphoid, d. h. basophil und ungranuliert, darunter einzelne Zellen mit stark tingiertem Protoplasma und einem etwas dichteren Kern. Von den kleineren lymphoiden Elementen ist dem Korncharakter nach vielfach eine Unterscheidung von lymphocytären Elementen nicht zu treffen. Keine Granulocyten, keine Myelocyten. Erythroblasten vorhanden, nicht sehr zahlreich. Man findet weniger Übergangsstufen von den basophilen Vorstufen der Erythroblasten zu den orthochromatisch gefärbten Erythroblasten als im normalen Präparat. Erythrocyten gut erhalten, mäßig zahlreich. Megakariocyten sind vorhanden, normale Größe, nicht vermindert.

Im folgenden möchte ich die einzelnen objektiven symptomatologischen Krankheitserscheinungen ausführlicher schildern:

Die Tonsillenveränderungen können nach W. Schultz (2) alle Übergänge von der einfachen, lakunären Angina bis zur Gangrän zeigen. Bei allen Fällen, die mit Gangrän und Nekrose enden, tritt zunächst ein gelblich-weißer und späterhin ein schmierig grünschwarzer Belag auf, bis sich schließlich die Tonsillen vollständig in eine schmierige Masse verwandeln. „In einem Falle", so berichtet Schultz, „entwickelte sich an der Inzisionsstelle eines vermuteten Tonsillenabszesses eine fast pfennigstückgroße Perforation des Gaumens, die sich im Laufe der Rekonvaleszenz wieder schloß."

Selbstverständlich können so schwerwiegende Veränderungen nicht nur auf die Tonsillen beschränkt bleiben, sondern sie greifen auch auf das umliegende Gewebe über. „Ausgedehnte, bis in die Muskulatur reichende Nekrosen des Gewebes mit massenhaften Haufen von Mikroorganismen und zahlreichen Blutungen sind vorhanden. Im Bereiche und an den Randpartien der Nekrosen finden sich zahlreiche hyaline Thromben in den Gefäßen und nur an ganz vereinzelten Stellen um die Nekrosen eine ausgesprochene Reaktion in Form von Zellanhäufungen, in denen die Plasmazellen vorherrschen, aber auch einzelne einwandfreie gelapptkernige Leukocyten sich nachweisen lassen. In den angrenzenden Muskelteilen um die Tonsille findet man diffuse, lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltrationen, aber keine Leukocyten. Stellenweise ist sogar deutliches Granulationsgewebe mit Bindegewebsneubildung vorhanden. Die größeren Arterien- und Venenwandungen sind vielfach stark mit Rundzellen infiltriert und zum Teil thrombosiert." So schildert W. Schultz das mikroskopische Bild in der Umgebung der Tonsillen.

Häufig ist ein starkes entzündliches Oedem des gesamten Rachenringes vorhanden, das mit Kieferklemme einhergeht und zuerst einen peritonsillären Abszeß vortäuscht. Es können punktförmige Blutungen an der hinteren Rachenwand auftreten, und erst später entwickelt sich die Nekrose der Schleimhaut.

Die Uvula wird von den Veränderungen ebenfalls betroffen. M. Nothmann (4) berichtet von einem Falle, bei dem das Gaumensegel geschwollen, prall gespannt, bläulich verfärbt, glänzend und vorgewölbt war. Es hatte die Größe einer Haselnuß. Später stellten sich schmierige Beläge ein, und schließlich ging die ganze Uvula mit Umgebung in Gangrän über.

In der Mundhöhle treten am Zahnfleisch Nekrosen auf. Das Zahnfleisch ist zunächst aufgelockert, zeigt weißliche Beläge, die sich dann in schmierige Massen umwandeln und schließlich auch auf die übrige Schleimhaut übergreifen. Es besteht so das Bild einer hochgradigen Stomatitis ulcerosa, die mit Kieferklemme, Lymphdrüsenschwellung und grauenhaftem Foetor ex ore einhergeht. Auch sind heftige Schmerzen an den Zähnen ohne äußeren klinischen Befund beobachtet worden. In einem Falle ist nach A. Leon (1. c.) sogar der Mundboden mit einbegriffen gewesen, an dem eine ziemlich derbe, stark druckempfindliche Schwellung entstanden war. Jedoch waren an der darüber befindlichen Schleimhaut keine Veränderungen wahrzunehmen.

Die Zunge ist bei der Agranulocytose ebenfalls, wenn das Zahnfleisch und der weiche Gaumen beteiligt sind, von einer schmerzhaften Schwellung betroffen, die sich meistens an der Zungenspitze befindet. Sie ist entweder leicht gerötet oder in schweren Fällen blau-rot bis schwarz verfärbt und häufig durch eine schmale weiße Zone gegen die dahinterliegenden geröteten, schmierig belegten Partien abgesetzt. Wenige Tage später stellt sich eine fast totale Schwarzfärbung der demarkierten Zungenpartie ein, die dann im Begriffe steht, sich abzulösen.

Neben den sichtbaren Veränderungen in der Mundhöhle sind schwerste Prozesse ulceröser und nekrotisierender Art auch im ganzen Magen-Darmkanal vom Oesophagus bis zum Anus beobachtet worden. Else Petri (5) hat in einem Falle eine diffuse Nekrose der gesamten Oesophagusschleimhaut gefunden.

In der Magenschleimhaut finden sich herdförmige Nekrosen, die einen pseudomembranösen Belag aufweisen und durch die ganze Submucosa hindurch bis auf die Muskulatur reichen. In dem Belage finden sich reichlich Bakterien, an den Randpartien der Nekrosen hyaline Thromben in kleinen Venen und Kapillaren und flächenförmige Blutungen in die Submucosa.

Im Darm treten ebenfalls Blutungen auf. Multiple Ulcera mit beginnender Geschwürsbildung geben Veranlassung zu Diarrhöen. Manfred Schnaase (6) beschreibt einen Krankheitsfall, der die Erscheinungen einer schweren nekrotisierenden Colitis mit Bildung dysenterieähnlicher bis handtellergroßer Geschwüre im Rectum, Sigmoid und Coecum und kleine lentikuläre Nekrosen im Dickdarm zeigt. Die Beschaffenheit der Darmnekrosen beschreibt Froböse (7) folgendermaßen: „Die Nekrosen sind im allgemeinen massenhaft von Coccen und die im Verdauungskanal auch von Streptotricheenbündeln und Soor, der hemmungslos ins gesunde Gewebe wächst, durchdrungen. In der Umgebung sind sehr starke Gefäßerweiterungen und äußerst spärliche Leukocytenansammlungen. Dafür fand ich an vielen Stellen eine großlymphoidzellige Wucherung der Gefäßadventitia und des präexistenten lymphatischen Gewebes, so besonders in den Peyerschen Haufen im Darm, wodurch sich zum Teil ein an Typhus erinnerndes Bild ergab, um so mehr, als die Zellwucherung sich an einzelnen Stellen nicht nur in der Submucosa, sondern auch in der Subserosa und im Interstitium der Muskulatur, wenn auch in geringem Ausmaße, vorfand."

Auch am Ende des Magen- und Darmtraktus, am Anus, treten die Nekrosen auf. In einem Falle (M. Schnaase [l. c.] wird von pfennigstückgroßen, schmierig belegten Geschwüren ad anum, verbunden mit fortwährender Entleerung eines gelblichen, übelriechenden Fluors berichtet.

An der Vagina wurden ähnliche Prozesse beobachtet. Es treten Nekrosen an den Labien auf. Der Introitus vaginae ist von breiten Ulcerationen umgeben, die schmierige, gelbgrüne Beläge aufweisen. Auch am Orificium externum urethrae sind ringförmige Nekrosen vorhanden; ebenso kommen an der Portio uteri nekrotische Schleimhautdefekte vor (3).

Am Auge treten Lidoedeme auf und Conjunktivitiden; die Conjunktiva pflegt in den Fällen, in denen das Auge überhaupt beteiligt ist, in Nekrose mit mißfarbenen Belägen überzugehen.

Außer den Schleimhäuten zeigen auch alle anderen inneren Organe bei Agranulocytose pathologische Erscheinungen.

Insbesondere sind solche an der Milz bemerkbar, die ja ein Hauptglied des hämatopoetischen Apparates darstellt. Die Milz zeigt das Bild einer allgemeinen Sepsis. Die Milzknötchen sind leicht atrophiert, und in den meisten Fällen findet man eine hyaline Entartung des Stromas. Die Pulpa ist hochgradig hyperämisch, ihr endothelialer Apparat weist eine starke Wucherung auf.

Die Leber ist in fast allen Fällen beteiligt, was durch den bestehenden Ikterus dokumentiert wird. Die Veränderungen sind im Sinne einer subchronischen Leberatrophie zu deuten. Auch treten in den Leberzellen kleine interstitielle Entzündungsherde, aus Rundzellen bestehend, Nekrosen und Verfettung auf. Die Kupfferschen Sternzellen sind in ihrem Volumen stark vergrößert (Rudolf Schäfer [8]).

In den Nieren zeigt sich ebenfalls Hyperämie. Das Epithel der Tubuli contorti ist geschwollen . In der Marksubstanz finden sich in den stark hyperämischen Blutgefäßen zahlreiche kleine lymphocytäre und größere Rundzellen. Stellenweise haben diese Kugeln deutlich wabiges Aussehen.

In den Lungen sind gegen das tödliche Ende der Erkrankung hin häufig hämorrhagische Bronchopneumonien beobachtet worden. Hirsch (9) hat sogar einmal doppelseitige Lungengangrän festgestellt, ebenfalls Horvath (10). Schultz (l. c.) beschreibt flächenhafte Blutungen in den Alveolenlumina, hochgradigste Kapillarhyperämie im Bereich der Blutaustritte, Kollaps des Parenchyms um die Blutherde herum und starke Anthrakose mit perivaskulärer Bindegewebsneubildung.

An der äußeren Haut können ebenfalls Veränderungen auftreten. Neben pockenbläschenartigen, gekämmerten Hauteruptionen ist Herpes nasalis wiederholt beobachtet worden. Nach Schultz treten juckende Hautausschläge, bestehend aus leicht erhabenen roten Flecken von Kleinmünzengröße, Blasen mit Streptokokken (Zikowskie [11]), lymphangitis- und erysipelähnliche

Hautröten an den Extremitäten auf. Von einem Falle erwähnt Schultz ein papulöses Exanthem der Haut des Rückens und der beiden Oberschenkel.

Stets ist die Agranulocytose begleitet von einer Atrophie des Knochenmarks. Eine hochgradige Reduktion der granulierten Zellen ist eingetreten. Es finden sich nur Degenerationsformen unreifer myeloischer Elemente, Megakariocyten und Stützgewebszellen, aber fast gar keine polymorph-kernigen Leukocyten.

Ein genaues mikroskopisches Bild der pathologischen Knochenmarkserscheinungen gibt uns Else Petri (12) wie folgt: „Zellarmes Fettmark mit den Zeichen spärlicher Erythropoese, neben Zellen von einwandfrei lymphocytärem Charakter finden sich überwiegend größere, etwas polymorphe Elemente mit großem, rundem, zuweilen auch ovalem locker gebautem und matt tingiertem Kern, der meist den größten Teil der Zelle einnimmt. Das Zellprotoplasma ist schwach gefärbt, homogen, ohne jede Granulierung. Die Zellen, die eine bestimmte Ähnlichkeit mit vergrößerten, reticuloendothelialen Elementen zeigen, erwiesen ihre Wesensverschiedenheit von diesen durch stärkere Fettspeicherung im Protoplasma bei der Färbung mit Methylgrünpyronin. Auch sind keine proliferativen Vorgänge an den Endothelien oder Reticulumzellen zu beobachten. Nirgends finden sich gelapptkernige oder granulierte Zellen."

Diese schweren Erscheinungen der Agranulocytose sind also verständlich, wenn man bedenkt, welcher Schädigung das Knochenmark und damit die Granulocyten unterworfen sind, zumal diese die Träger eines antimikrobisch wirkenden Faktors sein sollen. Durch diesen Wegfall wird die Widerstandsfähigkeit der Gewebe so herabgesetzt, daß an den verschiedensten Stellen des Körpers Nekrosen entstehen.

Diese obigen geschilderten Symptome sind natürlich nicht in jedem Falle sämtlich vorhanden, können jedoch gelegentlich im einzelnen Erkrankungsfalle in stärkerem oder schwächerem Grade in den Vordergrund treten.

Im folgenden möchte ich zwei in Breslau beobachtete Fälle schildern.

Fall 1.*) R. H., 52 Jahre alt, Aufnahme 13. 1. 30.

Vorgeschichte: Mutter war lungenleidend, Kinderkrankheiten nicht bekannt. Seit dem 20. Lebensjahre öfters Grippe und

*) Die Krankengeschichte dieses Falles wurde mir freundlichst von Herrn Prof. Frank zur Verfügung gestellt.

2—3 mal Mandelentzündung. Seit dem 16. 12. 1929 Zahnschmerzen; das Gesicht soll verschwollen gewesen sein; zugleich soll Schwellung im Rachen und Schluckbeschwerden bestanden haben. Temperatur zeitweise bis 40°. Seit dem 4. 1. 1930 ist Pat. in ärztlicher Behandlung. Therapeutisch wurden lokale Wärme und Gurgeln verordnet.

Objektiver Befund: Großer Mann in schlechtem Ernährungszustande. Haut blaß, leicht gelblich gefärbt. Schleimhäute leidlich durchblutet. Keine sichtbaren Oedeme. Pat. macht einen sehr matten Eindruck.

Augen: Pupillen r. = l., reagieren auf Licht und Konvergenz.

Mundhöhle: Der 1. und 2. Molarzahn links oben sind lose, oberhalb des 2. Molarzahnes linsengroße Fistelöffnung; aus ihr und am Zahnhals entleert sich gelber Eiter. Der linke Gaumenbogen ist geschwollen und gerötet, man sieht hier ein schmierig belegtes, pfennigstückgroßes Ulcus.

Thorax: Schmal, symmetrisch.

Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Rechts hinten unterhalb der Scapula Schallverkürzung, dort leises Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen: Rechter Sternalrand, 3. Rippe, innerhalb der Medioklavikularlinie. Töne rein.

Puls: Leidlich gefüllt, regelmäßig.

Leib: Weich, keine Druckschmerzhaftigkeit. Leber und Milz nicht vergrößert.

Harn: Reaktion sauer, Eiweiß +, Zucker 0, Bilirubin 0, Urobilin +, Urobilinogen Spur, Indikan 0, Diazo 0; Sediment: einige Erythrocyten, Plattenepithelien.

Neurologisch: kein Abweichen von der Norm.

Krankheitsverlauf.

13. 1. 30. Extraktion des 2. Molarzahnes links oben gelingt leicht. Dabei fällt M. 1 spontan heraus. An dieser Stelle besteht eine tiefgehende Nekrose. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 12 Min.

14. 1. Die Untersuchung des Blutes ergibt folgendes: Hgl. 70%, Erythrocyten 4 320 000, Färbeindex 0,8, Leukocyten 1200!! Ausstrich: Monocyten 2%, Plasmazellen 2%, Lymphocyten 96%!!

15. 1. Temperatur 39°. Pat. bekommt Röntgenbestrahlungen, und zwar an beiden Oberarmen, beiden Oberschenkeln, beiden Unterschenkeln mit je 1/20 H.E.D. Anschließend wird eine Transfusion von 250 ccm Blut vorgenommen. Nach dieser erholt sich Pat. zunächst sehr gut. Nach Injektion von Adrenalin steigt die Zahl der Leukocyten auf 3800. Die nekrotischen Stellen im Mund werden mit Yatren eingestreut. Pat. hat wenig, sehr übelriechenden Auswurf. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

16. 1. Blutbild: Leukocyten 3800. Ausstrich: stabkernige Leukocyten 8%, segm. Leukocyten 14%, Lymphocyten 51%, Monocyten 19%, Metamyelocyten 5%.

Bilirubin im Serum: direkte Probe 0, indirekte Probe 0,4 mg%

17. 1. Es wird eine Bluttransfusion wiederholt (250 ccm Blut). Blutbild: Plättchen 430000! Hgl. 90%, Erythrocyten 4610000, Färbe-Index 0,9, Leukocyten 5000!, stabkernige Leukocyten 10%, segm. Leukocyten 34%, Lymphocyten 35%, Monocyten 18%, Plasmazellen 1%, Metamyelocyten 1%, Myelocyten 1%.

Sputum: Tbc.-Bazillen negativ. Urinbefund: Reaktion sauer, Eiweiß +, Zucker 0, Bilirubin 0, Urobilin +, Urobilinogen +, Indikan schwach positiv, Diazo 0; Sediment: einige Leukocyten und Erythrocyten, zahlreiche Rund- und Plattenepithelien, harns. Salze, hyal. Zylinder mit Salzen belegt. Zahl der Leukocyten ist wieder gestiegen; man hat den Eindruck, als ob Pat. die Infektion überstanden hätte, jedoch sind Anzeichen vorhanden, die darauf hinweisen, daß sich an der rechten Lunge hinten unten ein vorläufig nicht definierbarer Prozeß (Abszeß?) entwickelt hat. Über der rechten Lunge hinten unten hört man großblasiges Rasselgeräusch. Bei der Punktion ein eitriges Exsudat.

18. 1. Blutbild: Hgl. 87%, Erythrocyten 4 700 000, Färbe-Index 0,9, Leukocyten 7200!. Segm. Leukocyten 50%, stabkernige Leukocyten 9%, Lymphocyten 27%, Monocyten 22%, Plasmazellen 1%, Metamyelocyten 1%.

Temperatur 39°.

19. 1. Blutbild: Hgl. 90%, Leukocyten 5000, Erythrocyten 4 610 000. Die Pleurapunktion ergibt rein eitrige Flüssigkeit. Mikroskopisch fand man zahlreiche Leukocyten und amorphe Zellen, vereinzelte Lymphocyten, viele Niederschläge.

Lungenbefund: Perkutorisch ist eine Dämpfung dicht an der rechten unteren Lungengrenze nachweisbar. Von der Scapulaspitze abwärts bis zu dieser Dämpfung ist tympanitischer Klopfschall nachweisbar. Man hört amphorisches Atmen und massenhaft großblasige Rasselgeräusche. Es ist anzunehmen, daß an dieser Stelle bereits eine Einschmelzung stattgefunden hat.

20. 1. Blutbild: Hgl. 83%, Erythrocyten 4 400 000, Leukocyten 14000! Segm. Leukocyten 49%, stabkernige Leukocyten 18%, Lymphocyten 21%, Plasmazellen 1%, Monocyten 11%, Blutplättchen: 296 000.

Die Lungendurchleuchtung ergab folgenden Befund: Rechtes Zwerchfell stark deformiert, median hochgezogen, unscharf begrenzt. Das ganze rechte Unterfeld ist durchsetzt von zahlreichen, unscharf begrenzten, ziemlich dichten, regellos angeordneten Einlagerungen. Am dichtesten an der Grenze zwischen Mittel- und Unterfeld. In Höhe des unteren Hiluspols hören sie allmählich auf. Das rechte Oberfeld ist im ganzen geschrumpft. Interkostalräume schmal. Rippen steil. Spitze rechts etwas getrübt. In beiden Spitzen zarte verdichtete Schatten. Linker Hilus verdichtet, keinerlei Einlagerungen. Trachea im ganzen eine Spur nach rechts verzogen.

21. 1. Blutbild: Leukocyten 14700! Segm. Leukocyten 60%, stabkernige Leukocyten 15%, Lymphocyten 18%, Monocyten 3%, Plasmazellen 2%, Myelocyten 1%, Metamyelocyten 1%. Anisocytose, Makrocytose.

Temperatur früh 38,5°.

22. 1. Im Sputum sind elastische Fasern nachweisbar.

23. 1. In der Blutkultur ist Staphylococcus albus nachgewiesen worden.

24. 1. Blutbild: Hgl. 71%, Erythrocyten 4 080 000, Leukocyten 18 100. Segm. Leukocyten 84%, stabkernige Leukocyten 1%, Lymphocyten 9%, Monocyten 6%.

Lungenbefund ist sehr wechselnd.

Die Röntgenaufnahme zeigt folgenden Befund: linkes Lungenfeld o. B. Rechtes Unterfeld diffus getrübt. In dem seitlichen Teil homogen, sehr dicht und ansteigend. Eine von oben außen nach

unten innen schräg verlaufende, scharfe Linie grenzt diesen homogen verschatteten Teil desselben ab, in dem fleckige Verschattung verschiedener Größe und Intensität z. T. konfluierend, z. T. isoliert sichtbar sind. Nach oben nimmt die Zahl dieser Einlagerungen allmählich ab. Es besteht eine Linksskoliose der gesamten Brustwirbelsäule.

25. 1. Blutdruck 106/62.

Die nekrotischen Stellen in der Mundhöhle heilen zu. Sputum ist sehr stark übelriechend. Gegenüber den vorigen Tagen deutliche Verschlimmerung. Es entwickelt sich eine vom Lungenabszeß ausgehende Sepsis, von häufigen Schüttelfrösten begleitet.

26. 1. Die Herzschwäche tritt immer mehr in den Vordergrund. Der Pat. hat häufig ziemlich lang anhaltende Schüttelfröste.

27. 1. Die Temperatur ging — von einem Schüttelfrost begleitet — von 40,8° auf 37,5° zurück.

Blutbild: Hgl. 70%, Erythrocyten 3 830 000, Leukocyten 7500.

29. 1. Blutbild: Hgl. 74%, Erythrocyten 4 330 000, Leukocyten 4500. Segm. Leukocyten 69%, stabkernige Leukocyten 22%, Lymphocyten 7%, Monocyten 1%, Metamyelocyten 1%.

Leichte Anisocytose.

Ständig septische Temperaturschwankungen.

30. 1. Blutbild früh: Leukocyten 9500. Segm. Leukocyten 64%, stabkernige Leukocyten 5%, Lymphocyten 25%, Monocyten 5%, Plasmazellen 1%.

Um 3 Uhr nachmittags Schüttelfrost. Pat. verfällt von Stunde zu Stunde. Es stellt sich Trachealrasseln ein. Pat. wird immer apathischer, nachmittags ¼4 Uhr Exitus letalis.

Obduktionsbefund: Ziemlich großer Mann von etwas graugelblicher Hautfarbe. Keine sichtbaren Ödeme.

Bei Eröffnung des Brustkorbes quillt eine graugelblich getrübte Flüssigkeit aus der rechten Pleurahöhle heraus. Nach Fortnahme des Sternums erblickt man eine deutliche Trübung, Schwellung und grünliche Verfärbung der äußeren Perikardseite und des perikardialen Fettgewebes. Nach Eröffnung des Herzbeutels zeigt sich, daß auch die Innenfläche getrübt und hämorrhagisch verfärbt ist. Im Herzbeutel selbst findet man etwas eitrige Flüssigkeit. Der linke Ventrikel ist stark kontrahiert, Herzmuskel ist braun, nicht verdickt. Klappenrand der Mitralis ist arteriosklerotisch verändert, kein Klappenfehler.

Bei der Herausnahme der linken Lunge sieht man, daß die linke Pleurahöhle ca. 500 ccm bräunlich, übelriechende Flüssigkeit enthält. Der Unterlappen ist mit fibrinös-eitrigen Belägen bedeckt. Das Gewebe ist überall lufthaltig. Gefäße sind frei, die Bronchien enthalten übelriechendes, graugelbliches Sekret. Ungefähr 2 Drittel der rechten Lunge ist infiltriert. Der obere Teil ist lufthaltig, der untere Teil zeigt im Durchschnitt eine schlappe, graugelbliche Infiltration. An der Basis des Unterlappens sieht man eine kleinapfelgroße Höhle, wo das Gewebe total verflüssigt und nekrotisiert ist. Darüber findet sich eine zweite, etwas kleinere Höhle von derselben Beschaffenheit. Bronchien mißfarbig, mit einem sehr übelriechenden Inhalt.

Bei der Herausnahme der Halsorgane findet sich an der rechten Seite der Wirbelsäule eine umschriebene Weichteileiterung, wahrscheinlich von den Drüsen ausgehend. An der rechten Seite sind

die Supraklavikulardrüsen geschwollen. Tonsillen zeigen keine Eiterung, nur einzelne Höhlenbildung (alte ausgeheilte Eiterung).

Ösophagus ohne pathologische Veränderung. Der untere Teil der Trachea ist mißfarbig. Milz ist etwas vergrößert und schlaff, 15 cm lang, 9 cm breit, 3 cm dick. Pulpa breiig und von grauroter Farbe.

Leber von normaler Größe, ohne besondere pathologische Veränderungen.

Nieren von normaler Größe und Zeichnung.

Im rechten Femur im Diaphysenteil findet sich Fettmark mit vereinzelten rötlichen Herden.

Im Sternum ist das Knochenmark ganz rot.

Zusammenfassung:

Überblicken wir die hier angeführte Krankengeschichte und den Obduktionsbefund, so können wir folgendes feststellen: Der 52jährige Patient erkrankte etwa 4 Wochen vor der Aufnahme mit folgenden klinischen Erscheinungen: Fieber, zeitweise bis 40°, Schwellung des Gesichtes und des Rachens; er klagte dabei über Zahnschmerzen und Schluckbeschwerden. Bei der Aufnahme ergab die Untersuchung im wesentlichen folgenden Befund: Das Integument war leicht ikterisch verfärbt. Der erste und zweite Molarzahn ist locker. Oberhalb des zweiten Molarzahnes linsengroße Fistelöffnung. Aus dieser entleert sich, wie auch aus dem Zahnhals selbst, Eiter. Der linke Gaumenbogen ist geschwollen und gerötet und an dieser Stelle ist ein zirka pfennigstückgroßes, schmierig belegtes Ulcus zu sehen. Die Untersuchung des Blutes ergibt eine hochgradige Verminderung der Gesamtzahl der weißen Zellen mit vollständigem Fehlen der neutrophilen Leukocyten. Die übrigen Formelemente des Blutes zeigen keine Abweichung von der Norm. Dieser Befund zeigt uns mit aller Deutlichkeit, daß wir es hier mit einer isolierten Schädigung der granulierten Zellen zu tun haben, begleitet von einer zu Nekrose führenden Entzündung des Zahnfleisches und des Gaumenbogens. Diese charakteristischen Symptome (Fehlen der neutrophilen Leukocyten bei hochgradiger Verminderung ihrer Gesamtzahl, leichter Ikterus, nekrotisierende Entzündung der Mundschleimhaut, normale Erythrocyten und Blutplättchenzahl) erlaubten uns die Diagnose auf das von Schultz und Friedemann aufgestellte Krankheitsbild „Agranulocytose“ zu stellen. Nach einer Bluttransfusion, Röntgenreizbestrahlung nach Friedemann, Adrenalin- und Terpechininjektion trat zunächst

eine Besserung ein. Kurze Zeit darauf verschlimmerte sich der Zustand trotz Zunahme der Leukocyten. Wahrscheinlich entstand schon während des agranulocytären Stadiums der Krankheit ein Lungenabszes, der zu einer allgemeinen Sepsis und zum Exitus führte.

Wir wollen an dieser Stelle besonders darauf hinweisen, daß nach Auftreten einer vom Lungenabszeß ausgehenden allgemeinen Infektion die Zahl der neutrophilen Leukocyten beträchtlich zugenommen hat. Man fand eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose mit starker Linksverschiebung. Dieser Befund erscheint uns deshalb von besonderer Wichtigkeit, da kurz vor dem Auftreten der allgemeinen Sepsis die neutrophilen Leukocyten völlig fehlten.

Aus den bakteriologischen Untersuchungen der bisher in der Literatur bekannten Fälle ist es nicht möglich, sichere Schlüsse auf einen spezifischen Erreger der Erkrankung zu ziehen. Ich möchte im folgenden trennen zwischen der Bakteriologie des Blutes und der Bakteriologie der Abstriche und die Ergebnisse der einzelnen Autoren kurz anführen. Zikowskie (l. c.) stellte in zwei Fällen mit Sicherheit Streptokokken im Blut fest. Er bezeichnet die Agranulocytose als Symptom einer Streptokokkensepsis bei einem konstitutionell oder durch erworbene Krankheiten geschwächten Organismus. Ebenso ist es Redlich (13) gelungen, hämolytische Streptokokken aus dem Blut Agranulocytosekranker zu züchten. Nothmann (l. c.) fand aerobe und anaerobe Streptokokken, und zwar zirka 1 Streptokokkus auf 1 ccm Blut. Friedemann (14) fand zweimal Streptokokken, einmal Pneumokokken, Staphylokokken, Pyocyaneus und Coli zusammen, während bei ihm in zwanzig Fällen von 26 die Blutkultur negativ verlief. Schultz (l. c.) stellt einmal Pneumokokken, einmal Pneumococcus mucosus fest, in 3 Fällen war das Blut steril. Auch ist es bisher noch nicht gelungen, durch intraperitoneale Injektion von Blut der Agranulocytosekranken bei Kaninchen ein ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen.

In den Abstrichen von Rachen und Tonsillen fand Schultz einmal Diphtheriebazillen, einmal Pneumococcus mucosus und sonst nur die uncharakteristische Mischflora, niemals aber Spirillen. Rudolf Bantz (15)

fand reichlich Streptokokken und Staphylokokken, fusiforme Stäbchen und Spirillen, niemals dagegenDiphtheriebazillen. Desgleichen konnte auch Blumenthal (16) niemals Diphtheriebazillen feststellen. Er fand regelmäßig Spirillen und den Bazillus Plaut-Vincenti. In einem Abstrich von der Uvula fand Nothmann (l. c.) haemolytische Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und andere grampositive Stäbchen. Froböse (l. c.) fand in den Abstrichen von den Nekrosen Kokken, Streptotricheenbündel und Soor.

Fast jeder Autor hat also andere Bakterien in seinen Untersuchungen gefunden oder die gleiche Art, aber in anderer Gemeinschaft.

Über die Ätiologie der Agranulocytose läßt sich bis jetzt nichts Positives sagen. Eine bestimmte Disposition zu der Erkrankung anzunehmen, etwa in Gestalt einer angeborenen oder erworbenen Minderwertigkeit des Knochenmarks, liegt bisher kein Grund vor. Einen spezifischen Erreger ätiologisch für die Agranulocytose verantwortlich zu machen, ist bis jetzt nicht möglich, denn die bakteriologischen Befunde des Blutes und der Organe ergeben keine einheitlichen Resultate. Wenn man auch in einer Anzahl von Fällen bekannte Krankheitserreger, wie Pneumokokken, Pneumococcus mucosus, Colibazillen, Staphylokokken, Streptokokken und Bacillus pyocyaneus, gefunden hat, so trifft das für die Mehrzahl der Fälle nicht zu. Falls man überhaupt eine infektiöse Ätiologie annimmt, so kann es sich nur um ein unbekanntes, bisher nicht züchtbares Virus als Erreger handeln, dessen Toxine eine besondere, elektivschädigende Affinität zum Granulocytenapparat, also zum leukomyeloischen System, haben. Die positiven bakteriellen Blutbefunde muß man dann als Sekundärinfektion auffassen. Die primäre Schädigung des leukomyeloischen Apparates durch das unbekannte Virus hätte so die Widerstandskraft des Organismus gegenüber anderen bekannten Erregern herabgesetzt.

Hinsichtlich der Pathogenese der Agranulocytose existieren zwei Anschauungen: Einmal die von Schultz, Friedemann (l. c.) u. a. vertretene Ansicht, daß es sich bei der Agranulocytose um eine selbständige Erkrankung handelt, bei der der myelopoetische Apparat primär geschädigt ist. Durch diesen Defekt des Granulocytenapparates kommt es dann zu der eigenartigen Wider-

standsunfähigkeit der Gewebe (Nekrosenbildung), vielleicht bedingt durch Ausfall eines hormonalen Faktors im Knochenmark (Schultz-Jacobowitz [17]). Auf Grund der Erfolge mit Röntgenbestrahlungen nimmt Friedemann (l. c) an, daß die Agranulocytose der Ausdruck einer endogenen Störung, vielleicht auf endokriner Basis, ist. Andererseits wird in der Agranulocytose ein besonderer Reaktionstypus septischer Infektion gesehen. Gegenüber der Agranulocytose als einer selbständigen Erkrankung nehmen Zadek (18) u. a. eine individuelle abnorme Reaktionsweise des Granulocytenapparates auf einen septischen Infekt an.

Differentialdiagnostisch sind von der Agranulocytose im engeren Sinne zu trennen die symptomatischen Agranulocytosen. So sind Fälle mit agranulocytotischem Symptomenkomplex beschrieben worden im Verlauf der Syphilis bzw. der antisyphilitischen Therapie mit Salvarsan und Wismut (medikamentös-chemische Toxinwirkung), ferner nach prophylaktischer Typhusimpfung, beim malignem Granulom (Hodgkinsche Erkrankung), bei Leukämien und anderen Blutkrankheiten. Besonders 2 Blutkrankheiten: die Aleukie bzw. Panmyelophthise (Frank [19]) und die akute aleukämische Lymphadenose können differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten. Mit beiden hat die Agranulocytose die nekrotisierenden Prozesse der Rachenteile und den Leukocytenschwund gemeinsam. Doch unterscheidet sie sich von diesen Erkrankungen durch das Fehlen der hämorrhagischen Diathese und der Thrombopenie sowie durch die intakte Erythropoese. Einige Autoren (Zadek [l. c.], Bickel [20] und Szálka [21]) wollen sogar die Aleukie, die akute aleukämische Lymphadenose und die Agranulocytose auf eine gemeinsame Schädigung des Knochenmarks zurückführen, die je nach Art der befallenen Funktion bzw. der Schwere des schädigenden Einflusses bald dieses, bald jenes Krankheitsbild ergibt.

Vor kurzem konnten wir einen Fall von Aleukie beobachten, dessen hervorstechendstes Symptom eine Verminderung der Gesamtleukocytenzahl auf wenige Hundert in 1 cmm (fast ausschließlich Lymphocyten) war und so auf den ersten Blick als Agranulocytose imponierte, weshalb er nachstehend angeführt wird.

Fall 2. A. P., Kaufmann, 20 Jahre alt. Aufnahme in das St. Georgkrankenhaus, Breslau, am 30. 10. 1928.

Vorgeschichte: Mutter lebt, gesund. Vater ist im Felde gefallen. Patient ist von Pflegeeltern aufgezogen worden seit dem 8. Lebensjahr. Keine Geschwister.

Patient hatte als Kind Masern, war sonst angeblich wenig krank, keine Erkältungskrankheiten, keine Halsentzündungen. 1927 Grippe (8 Tage). Vor vier Monaten in ambulanter Behandlung bei Prof. Boenninghaus wegen Plaut-Vincent-Angina.

Jetzige Erkrankung: Patient erkrankte plötzlich in der Nacht vom 13. zum 14. 10. 28 aus völligem Wohlbefinden heraus. Er kam abends noch völlig frisch und fidel aus dem Theater nach Hause und legte sich zu Bett. Früh gegen 7 Uhr (14. 10. 28) beim Erwachen konnte Patient sich „nicht mehr rühren" und „lag völlig steif". Bei Bewegung der Beine Schmerzen im Rücken und beim Ausstrecken des rechten Armes Schmerzen im rechten Ellenbogengelenk. Temperatur wurde nicht gemessen. Nachmittags Besserung. Patient stand auf, fühlte sich aber elend und blieb zu Haus. Die Nacht schlief er leidlich. Am 15. 10. 28 ging er zum Hausarzt, der „Grippe" feststellte. Verordnung: Fiebertabletten, Appetitmittel, als Einreibung Dolorsan. Eine Woche lang ohne jede Kontrolle der Temperaturen in ambulanter Behandlung des Arztes. Patient ging jeden zweiten Tag zum Arzt, fühlte sich sehr elend, konnte kaum die Treppe steigen, legte sich zu Haus gleich ins Bett (einmal Fieber gemessen 38,9°). Sieben Tage nach Beginn der Erkrankung in der Nacht vom 20. zum 21. 10. 28 heftige Halsschmerzen, Schlingbeschwerden. Suppe mit Nudeln konnte noch gegessen werden. Am 21. 10. 28 früh ging Patient wieder in die Sprechstunde des Arztes, der die Erkrankung für „eine kleine Geschichte" hielt. Für nächsten Tag wurde er noch in die Sprechstunde bestellt. Am 22. 10. 28 früh in der Sprechstunde: Plaut-Vincent-Angina festgestellt. Arzt verordnete Salvarsan und machte mittags damit eine Pinselung dreimal hintereinander, anschließend Gurgeln. Für den nächsten Tag nochmals bestellt (23. 10. 28). Feststellung von Besserung. Am nächsten Tage (24. 10. 28) Feststellung der Verschlimmerung; daraufhin ging Patient auf eigenen Entschluß zu Prof. Boenninghaus, der zwei Tage (25. und 26. 10. 28) mit Chromsäure pinselte und dann wegen des hohen Fiebers stationäre Behandlung veranlaßte. Krankenhausaufnahme am 30. 10. 28 auf die Hals-, Nasen-, Ohrenabteilung (Prof. Boenninghaus). Hinzuziehung des Internisten (Privatdozent Dr. Severin). Die interne Untersuchung am 30. 10. 28 ergab folgenden objektiven Befund:

Mittelgroßer, schlank gewachsener junger Mann in reduziertem Ernährungszustande. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Keine Oedeme, keine Exantheme, keine fühlbaren Drüsenschwellungen.

Augen: Skleren auffallend weiß, nicht ikterisch. Pupillen gleich-, mittelweit, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Bewegungen frei. Kein Nystagmus. Keine Nackensteifigkeit.

Mund: Gebiß gut. Zunge trocken, stark belegt; starker Foetor ex ore. Zahnfleisch leicht geschwollen und gerötet.

Am oberen Pol der linken Tonsille und linken oberen Gaumenfalte halbmondförmiges, mit weißlichen und dunkelschwarzen Nekrosen belegtes Geschwür. Sprache klosig-belegt, sub-

jektiv schmerzhaft; besonders beim Schlingen heftige Schmerzen. Rechte Tonsille und hinterer Rachen frei.

Thorax: Mittelbreit, leidlich gewölbt, dehnt sich bei der Atmung gut aus. Atmung oberflächlich, etwas beschleunigt.

Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Perkussion und Auskultation der Lungen ohne Befund.

Herz: Grenzen: Rechter Sternalrand, ½ Querfinger innerhalb linker Mamillarlinie, 3. Rippe. Töne: 1. Ton an der Spitze etwas betont. 2. Töne an der Basis mäßig klappend.

Puls: Regelmäßig, gleichmäßig, mittelvoll, beschleunigt.

Abdomen: Flach, weich, gut eindrückbar, nirgends Druckschmerzhaftigkeit, keine Resistenz fühlbar.

Leber: Perkutorisch nicht vergrößert; unterer Leberrand nicht palpabel.

Milz: Nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert.

Extremitäten: Ohne Befund.

Reflexe: Normal auslösbar.

Temperaturen: 39,1° C. Puls: 110 Schläge in der Minute.

Urin: Albumen positiv, Saccharum negativ, Bilirubin, Urobilin negativ, Urobilinogen Spur, Diazo, Indikan negativ. Im Sediment hyaline Zylinder, Leukocyten, Harnsäurekristalle.

Therapie: Digalen dreimal 20 Tropfen, Gurgeln mit H_2O_2, Halsumschläge.

31. 10. 28. Temperaturen: 37,4 bis 38,3°. Puls: 102—105. Elektrocollargol 5 ccm intravenös.

1. 11. 28. Temperatur früh: 37,6°, abends 39,1° C.

Blutstatus: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3 360 000, Färbeindex 0,84, Leukocyten 1000 (nicht nüchtern).

Differentialzählung: Neutrophile segmentkernige Leukocyten 6%, neutrophile stabkernige Leukocyten 16%, Lymphocyten 78%.

Die weißen und die roten Blutkörperchen weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Man sieht im Ausstrich sehr spärlich Blutplättchen, die meistenteils groß sind.

2. 11. 28. Temperatur: früh 37,6°, abends 39,0°. Puls zirka 92—112. Elektrocollargol 5 ccm intravenös.

3. 11. 28. Verlegung auf die Innere Abteilung: Temperatur: früh 38,5°, abends 39,4°. Puls 106—112. Neo-Salvarsan 0,15 g (intravenös).

4. 11. 28. Temperatur: früh 38,8°, abends 38,8°.

Allgemeinbefinden: subjektiv schlechter. Patient klagt über zunehmende Schlingbeschwerden, Verschleimung. Objektiv Fortschreiten der nekrotisierenden Entzündung an der linken Tonsille, entzündliche Schwellung der Umgebung. Zunehmende Stomatitis. Zahnfleisch belegt, geschwollen, blutet. Auf den Lippen kleine blutige Pusteln. Keinerlei Hautblutungen.

5. 11. 28. Temperatur: früh 39,2°, Puls 108.

Blutstatus: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 2 530 000, Färbeindex 0,9. Thrombocyten 46 000, Leukocyten 900.

Differentialzählung: Im ganzen Präparat zwei segmentkernige Leukocyten, 15 Lymphocyten, 1 Plasmazelle, 1 Monocyt.

Gerinnungszeit: Beginn nach 9 Minuten, Ende nach 16 Minuten.

Blutungszeit: 4½ Minuten.

Stauungsversuch: Negativ.

Die bakteriologische Blutuntersuchung (Hygienisches Institut der Universität) ergab: In 1 ccm Citratblut 12 Keime, und zwar Staphylococcus aureus haemolyticus. Wassermann im Blut negativ.

Röntgenbestrahlung (15 Uhr): Beide Ober- und Unterschenkel je ein Feld 1/20 H.E.D.

Nachmittags Temperaturanstieg bis 40,4°. Puls 104—116.

6. 11. 28. Temperatur: früh 40,0°, Puls 120.

Blutstatus: Leukocyten (nüchtern): 400. Im ganzen Präparat 16 Lymphocyten, 1 Endothelzelle, 1 lymphatische Plasmazelle. Temperaturen abends um 40,0°, Puls 140. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Hämorrhagische Pusteln an Lippen und Mundschleimhaut ohne Eiterbildung. An Brust und Bauch einzelne livide dunkle Pusteln, die kraterförmige Eindellung zeigen ohne entzündlichen Hof, ohne Eiterbildung.

7. 11. 28: Temperatur 39,5°. Puls 108.

Blutstatus: Leukocyten (nüchtern): 400, Thrombocyten: 43 000. Im ganzen Präparat 6 Lymphocyten, 1 Monocyt, 1 Erythroblast.

Unter zunehmender Benommenheit, hoher Pulsfrequenz mit Herzjagen, rascher oberflächlicher Atmung tritt allmählich der Exitus letalis ein.

In unserem Falle handelt es sich um einen 20jährigen jungen Mann, der in den ersten Tagen an Kreuz- und Gelenkschmerzen mit Steifigkeit, nach 7 Tagen erst an heftigsten Halsschmerzen mit Schlingbeschwerden und Fieber erkrankte. Am 9. Tage der Erkrankung wurde eine Plaut-Vincent-Angina festgestellt, woran er nach der Anamnese schon einmal vor 4 Monaten gelitten hatte. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus bestand Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute, ohne Subikterus der Skleren, ein nekrotisches Geschwür an der linken Tonsille und am linken Gaumenbogen, das sich im Verlauf der Erkrankung immer mehr vergrößerte und eine ödematöse Schwellung der Umgebung bedingte. Der Prozeß blieb lokal, ohne auf die andere Tonsille und den Rachen überzugreifen. Ebenfalls blieb die Zunge verschont. Einige Tage später stellten sich Beläge auf dem Zahnfleisch ein, das geschwollen war und leicht blutete. Die Stomatitis verschlimmerte sich von Tag zu Tag. Auch stellten sich an den Lippen hämorrhagische Pusteln ein,

ebenso an Brust und Bauch. Ikterus ist im Verlauf der Krankheit nicht aufgetreten. Die übrigen inneren Organe ergaben keinen pathologischen Befund. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes ergab Staphylococcus aureus haemolyticus, und zwar 12 Keime in 1 ccm Citratblut. Die Untersuchung des Blutbildes, und zwar die geringe Leukocytenzahl ließ zuerst den Verdacht auf eine echte Agranulocytose aufkommen, zumal anfangs keinerlei Hautblutungen vorhanden waren. Die Zählungen der weißen Blutkörperchen ergaben nämlich eine dauernde Abnahme derselben. Während bei der ersten die Gesamtleukocytenzahl noch 1000 betrug, war sie bei der zweiten auf 900, bei der dritten sogar auf 400 gesunken und verblieb auf dieser Höhe bis zum Tode. Die qualitative Differenzierung der weißen Blutkörperchen ergab zuerst erhebliche Verminderung, zuletzt absolutes Fehlen von granulierten, d. h. von neutrophilen und eosinophilen Leukocyten. Die genaue Analyse des Blutbildes klärte jedoch den Fall auf. Gegen die Annahme einer echten, genuinen Agranulocytose spricht in unserem Falle die starke progressive Verminderung des Blutfarbstoffes (Oligochromämie), die progressive Verminderung der Erythrocyten (Oligocythämie), die im übrigen keine pathologischen Veränderungen (keine Jugendformen) aufweisen, sowie die starke Herabsetzung der Blutplättchenzahl (Thrombopenie), verbunden mit leichter hämorrhagischer Diathese erst im späteren Verlauf der Erkrankung. Aus diesen unterschiedlichen Gründen ist das Krankheitsbild in unserem Falle hämatologisch als eine progressive Aleukie (hochgradige Leukopenie, Thrombopenie und Anämie) zu deuten. Trotz aller möglichen therapeutischen Maßnahmen, wie intravenöse Elektrocollargol-, Neosalvarsaninjektionen, Röntgenreizbestrahlungen der langen Röhrenknochen nach Friedemann (22) kam Patient in kurzer Zeit ad exitum.

Die Prognose der Agranulocytose scheint im Gegensatz zu den anfänglichen Beobachtungen günstiger zu werden, da immer häufiger von Heilungen berichtet wird. Noch vor wenigen Jahren war die Prognose absolut infaust, jedoch sind in der letzten Zeit bei dem Versuch mit den verschiedensten therapeutischen Mitteln Heilungen erzielt worden.

Die in der Therapie hauptsächlich bisher angewandten medikamentösen Mittel sind intravenöse Neo-

salvarsan-, intravenöse Goldbehandlung (Solganal), Novoprotin, Yatrencasein, innerlich Arsen. Ferner werden Bluttransfusionen empfohlen. Zikowskie (l. c.) erzielte in einigen Fällen Heilung mit polyvalentem Streptokokkenserum. Friedemann (l. c.) erklärt schwache Dosen von Röntgenreizbestrahlungen der langen Röhrenknochen als therapeutisch wirksam und nimmt 1/20 H.E.D. einer harten Strahlung.

Auch für den Zahnarzt kann das Krankheitsbild der echten sowie der symptomatischen Agranulocytose von Bedeutung werden. Wie unser Fall 1 lehrt, kann die Erkrankung mit Zahnschmerzen bzw. lokalen Erkrankungen an den Zähnen oder Zahnfleisch beginnen. In der Literatur veröffentlicht Harold P. Hill (23) zwei Fälle von Agranulocytose nach Zahnextraktionen, einer mit tödlichem Ausgang und einer mit Heilung. Bei Bestehen jeglicher stärkeren Munderkrankung sollte es deshalb für den Zahnarzt die Regel sein, den Patienten internistisch untersuchen zu lassen, um durch eine genaue qualitative und quantitative Blutanalyse eine frühzeitige Diagnose zu sichern. Denn nur dann können rechtzeitig die geeigneten therapeutischen Maßnahmen getroffen werden, um den Patienten vor einem schlimmen Ausgang der Krankheit zu bewahren.

Herrn Primärarzt Privatdozent Dr. J. Severin spreche ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit meinen ergebensten Dank aus.

Literatur-Angabe.

1. Schultz, Werner: Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln und ihrer unmittelbaren Umgebung. 1925.
2. Schultz, Werner: Neuere Erfahrungen über Agranulocytose. Münch. Med. Wochenschrift 1928 Bd. 2.
3. Leon, Alice: Über gangräneszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems (Agranulocytosen). Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 143 H. 1/2 1923.
4. Nothmann, Max: Agranulocytose. Klin. Wochenschrift 1928 Bd. 2.
5. Petri, Else: Veränderungen des Verdauungsschlauches bei Agranulocytose. Klin. Wochenschrift 1924 Bd. 1.
6. Schnaase, Manfred: Bedeutung des Proteolysenversuches mit Knochenmark für die postmortale Feststellung der Agranulocytose. Klin. Wochenschrift 1928 Bd. 2.
7. Froböse: Pathologisch-anatomische Vorweisungen eines Falles von sogenannter Agranulocytose. Münch. Med. Wochenschrift 1928 Bd. 2.
8. Schäfer, Rudolf: Deutsches Archiv f. klin. Med. 151 H. 5/6 1926.
9. Hirsch, C.: Münch. Med. Wochenschrift 74 Nr. 18 1927.
10. Horvath, Ladislaus v.: Fol. haemat. (Lpz.) 36 1928.
11. Zikowskie: Wien. klin. Wochenschrift Jhg. 40 Nr. 44 1927.
12. Petri, Else: Dtsch. Med. Wochenschrift 1924 Bd. 2.
13. Redlich: Klin. Wochenschrift 1926 Bd. 2.
14. Friedemann: Zeitschr. f. Klin. Medizin Bd. 108 H. 1/3 1928.
15. Bantz, Rudolf: Münch. Med. Wochenschrift 1925 Bd. 2.
16. Blumenthal: Dtsch. Med. Wochenschrift 1928 Bd. 1.
17. Schultz-Jacobowitz: Med. Klin. 1925 Nr. 44.
18. Zadek, I.: Med. Klin. 1925 Nr. 19.
19. Frank, Erich: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe (A. Schittenhelm) 1925/II. Bd.
20. Bickel, L.: Wiener klin. Wochenschrift 1929/II.
21. Szálka, Vilmos László: Orv. Hetil. 72. Nr. 12 1928.
22. Friedemann: Klin. Wochenschrift 1927 Bd. 2.
23. Hill, Harold P.: California Med. 1926 Nr. 5.

Lebenslauf.

Am 18. Juli 1906 wurde ich in Breslau als Sohn des Schulrektors Bruno Anders und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Stache, geboren. Ich besuchte von 1912 ab die Vorschule des dortigen Elisabethgymnasiums und später das humanistische Gymnasium zu Waldenburg, wo ich 1925 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte Zahnheilkunde in Breslau, wo ich im April 1929 die zahnärztliche Prüfung bestand. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und evangelischer Konfession.

Friedrich Anders,
Zahnarzt.